اثر محافظتی عصاره دارچین در برابر آسیب های کبدی القا شده توسط ایبوپروفن در موش های صحرایی

محمود نجفیان*[۱،۲]، محمدجواد نوروزنژاد[۳]، امیرآراسته[۴]، زهرا نجفیان[۵]، بهاره نجفیان[۶]

۱- استادیار، مرکزتحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- استادیار ، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم، جهرم، ایران.

۳- استادیار ، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم، جهرم، ایران.

۴- استادیار ، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، رشت، ایران.

۵- کارشناسی پرستاری، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران.

۶- کارشناسی زیست شناسی، گروه زیست شناسی، آموزش و پرورش ناحیه چهار شیراز، شیراز، ایران.

یافته / دوره نوزدهم / شماره ۴ / پاییز ۹۶ / مسلسل ۷۳

چکیده

دریافت مقاله: ۹۶/۷/۳ پذیرش مقاله: ۹۶/۸/۲۹

*** مقدمه:** ایبوپروفن از خانواده داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و مسکن درد است. در عین حال این دارو دارای اثرات ثابت شده ای مانند تولید رادیکالهای آزاد و تداخل با وقایع سلولی می باشد. بنابراین یافتن آنتی اکسیدان های مناسب به منظور کاهش عوارض جانبی این دارو ضروری است. در این تحقیق اثر آنتی اکسیدانی عصاره دارچین بر مهار آسیب کبدی ناشی از ایبوپروفن بررسی شده است.

***مواد و روش‌ها:** ۴۸ رت در ۶ گروه، گروه S نرمال سالین دریافت کردند، گروه C_{200} عصاره دارچین با دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۲۰۰mg/kg)، گروه I ایبوپروفن ۴۰۰mg/kg، گروه IC_{50} ایبوپروفن به همراه عصاره دارچین ۵۰mg/kg، گروه IC_{100} ایبوپروفن به همراه عصاره دارچین ۱۰۰mg/kg و گروه IC_{200} ایبوپروفن همراه عصاره دارچین ۲۰۰mg/kg بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. در پایان دوره فعالیت آنزیم های کبدی اندازه گیری شد. از کبدها نمونه بافتی تهیه شد و پس از رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - ائوزین، مورد مطالعه قرار گرفتند.

***یافته‌ها:** فعالیت آنزیم‌های پیروات ترانس آمیناز، اگزالواستات ترانس آمیناز و آلکالین فسفاتاز در گروه I نسبت به گروه S بطور معناداری افزایش داشتند. در گروه های IC_{50}، IC_{100} و IC_{200} تقریباً متناسب با دوز عصاره دارچین نسبت به گروه I میزان فعالیت آنزیم ها کاهش داشتند. مطالعه برش بافتی کبد حاکی از تخریب بافتی ناشی از ایبوپروفن بود که مصرف دارچین تخریب بافتی را کاهش داده بود.

***بحث و نتیجه‌گیری:** عصاره دارچین باخواص آنتی اکسیدانی خود آسیب کبدی ناشی از مصرف ایبوپروفن را کاهش می دهد.

***واژه‌های کلیدی:** ایبوپروفن، دارچین، پیروات ترانس آمیناز، اگزالواستات ترانس آمیناز، آلکالین فسفاتاز.

*آدرس مکاتبه: جهرم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم، گروه زیست شناسی .

پست الکترونیک: Mn.najafian@yahoo.com

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

مقدمه

داروهای شیمیایی همگی به نوعی دارای آثار و عوارض جانبی ناخواسته و غیر قابل کنترل هستند. درحالیکه داروهای گیاهی درمقایسه باداروهای فارماکولوژیک عوارض جانبی کمتری دارند (۱). دارچین با نام علمی Cinnamomum Zeylanicum است. پودر پوست خشک شده آن به عنوان ماده معطره و چاشنی در تهیه انواع غذاها، شیرینی‌ها، کیک‌ها و دیگر خوردنی‌ها کاربرد دارد (۲). دارچین حاوی سینامیک اسید، سینام آلدهید، سینامیل الکل، لینالول، سافرول، لیمونن، تانن، کومارین، فلاندرن، مانیتول و انواع فلاونوئیدها از جمله چالکون می‌باشد (۳). این گیاه از نظر درمانی دارای اثرات آنتی اسپاسمودیک، ضد نفخ، ضد اسهال، آنتی باکتریال و ضد انگل است. همچنین برای درمان بی‌اشتهایی، کولیک روده، اسهال اطفال، سرماخوردگی، آنفلونزا و به خصوص برای کولیک همراه با نفخ و اختلالات گوارشی همراه با تهوع مفید است (۴). چالکون موجود در دارچین یک عامل کاهنده قند خون است و درکاهش بروز بیماریهای قلبی عروقی و درکاهش لیپیدهای سرمی نقش دارد (۷-۵). دارچین یک ضد رادیکال آزاد بسیار قدرتمند می باشد. خاصیت آنتی اکسیدانی دارچین قابل مقایسه با دیگر ادویه ها از جمله زنجبیل، شیرین بیان، نعناع و وانیل و نیز نگهدارنده‌های شیمیایی است (۸). ایبوپروفن به عنوان یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی با اثرات ضد درد، تب و التهاب، برای درمان روماتیسم و حالت‌های مشابه است. اثر بخشی دارو در آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت مورد تأیید قرار گرفته است (۹). ایبوپروفن از جمله مشتقات پروپیونیک اسید بوده که به صورت پودری کریستالی، سفید رنگ و با محدوده ذوب ۷۷- ۷۵ درجه سانتی‌گراد می‌باشد (۱۰). از این دارو به طور رایج در تسکین دردهای پس از جراحی‌ها استفاده می‌شود (۱۱). در تحقیقات نشان داده شده است که داروهای مهار کننده پروستاگلاندین ازجمله ایبوپروفن باعث ایجاد اختلالاتی مثل عوارض خونی، کبدی، حساسیتی و زخم معده می‌شوند (۱۲). هپاتوسیت‌ها و سلول‌های پیچیده متابولیکی کبدی حاوی مقادیر زیادی آنزیم هستند. اگزالواستات ترانس آمیناز (SGOT) یک آنزیم میکروزومی است که به مقدار زیاد در کبد یافت می‌شود و ضمن تخریب بافت کبدی به مقدار زیاد در خون آزاد می‌شود (۱۳). پیروات ترانس آمیناز (SGPT) یک آنزیم اختصاصی کبد است که در سیتوزول وجود دارد و به عنوان شناساگر سلول‌های کبدی تعیین فعالیت می‌گردد و معیار حساس‌تر و اختصاصی‌تری برای آسیب سلولی کبد است (۱۴). آلکالین فسفاتاز در اکثر بافت‌ها وجود دارد و در اثر بیماری‌های کبدی فعالیت آن در سرم افزایش می‌یابد (۱۵). ایبوپروفن در نهایت در کبد متابولیزه شده و از طریق ادرار دفع می گردد. با توجه به این که همانند بسیاری از داروها، محل متابولیزه شدن ایبوپروفن نیز کبد است، ممکن است این دارو موجب آسیب های ناشی از استرس اکسیداتیو بر بافت کبد شود (۱۶). هدف از انجام این تحقیق بررسی تاثیر خواص آنتی اکسیدانی عصاره دارچین بر کاهش آسیب های کبدی ناشی از ایبوپروفن است.

مواد و روش‌ها

۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار، درمحدوده وزنی ۱۸۰ تا۲۰۰ گرم و سن ۷۵ روز از مرکز سرم‌سازی حصارک کرج خریداری و درلانه حیوانات مجتمع آزمایشگاهی رازی دانشگاه علوم و تحقیقات تهران نگهداری شد.

نگهداری حیوانات آزمایشگاهی مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت و با رعایت کلیه ملاحظات اخلاقی انجام شد. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی و در دمای ۲۲±۲ºC و چرخه ۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. آنها ازغذای استاندارد جوندگان استفاده کردند و در خوردن آب و غذا آزاد بودند. پوسته دارچین از بازار بزرگ تهران خریداری و سپس توسط کارشناس دانشگاهی رشته گیاه شناسی گونه Cinnamomum Zeylanicum مورد تایید قرارگرفت. سپس پوسته دارچین

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

به قطعات ریز خرد شد و در سایه در دمای اتاق خشک گردید و سپس پودر شد. هر گرم از این پودر به همراه ۱۰ میلی لیتر الکل (۵۰٪) در دستگاه در دمای ۵۰°C به مدت ۵ ساعت سوکسله شد. به منظور حذف حلال، عصاره حاصل در دستگاه روتاری تحت عملیات تقطیر در خلاء در دمای ۵۰-۵۵°C قرار گرفت. عصاره حاصل در ظرف شیشه ای تیره رنگ در یخچال نگهداری شد (۱۷،۱۸). در تحقیقاتی چند، دوز بکار رفته دارچینmg/kg ۲۰۰ گزارش شده است (۱۹). بنابراین در این تحقیق نیز با توجه به وزن حیوانات دوزهای لازم۲۰۰ و ۱۰۰ و ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تهیه گردید. ازکپسول‌های ۴۰۰ میلی‌گرمی ایبوپروفن (مربوط به شرکت داروسازی آریا) با توجه به وزن حیوانات دوز لازم در نرمال سالین تهیه گردید. نمونه ها (نرمال سالین، ایبوپروفن و دوزهای مختلف عصاره دارچین) هر روز ساعت ۹ صبح با سرنگ انسولینی در حجم ۰/۲ml به مدت ۲۱ روز بصورت داخل صفاقی تزریق شد. حیوانات در شش گروه در قفس هایی به شرح زیرتقسیم شدند.

گروه کنترل (گروهS): نرمال سالین دریافت کردند.

گروه شاهد۱ (گروهC200) : دارچین ۲۰۰mg/kg دریافت کردند.

گروه شاهد ۲ (گروهI) : ایبوپروفن ۴۰۰mg/kg دریافت کردند.

گروه تجربی ۱(گروهIC50) : ایبوپروفن ۴۰۰mg/kg به همراه دارچین ۵۰mg/kg دریافت کردند.

گروه تجربی۲ (گروهIC100): ایبوپروفن ۴۰۰mg/kg به همراه دارچین ۱۰۰mg/kg دریافت کردند.

گروه تجربی۳ (گروهIC200) :ایبوپروفن ۴۰۰mg/kg به همراه دارچین ۲۰۰ mg/kg دریافت کردند.

در پایان دوره ۲۱ روز حیوانات پس از توزین توسط اتر بی‌هوش شدند و از قلب آنها خون‌گیری به عمل آمد و سرم آنها جدا شد. در سرم، فعالیت آنزیم های پیروات ترانس آمیناز (SGPT)، اگزالواستات ترانس آمیناز(SGOT) ، آلکالین فسفاتاز (ALP) و همچنین میزان آلبومین و توتال پروتئین با استفاده از کیت استاندارد شرکت پارس آزمون اندازه گیری شد. از کبد آنها نمونه برداری شد و بعد از انجام مراحل پاساژ بافت، لام‌های برش بافتی تهیه و با هماتوکسیلین- ائوزین رنگ آمیزی شدند و با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار محاسبه شده و برای مقایسه بین تیمارها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن از تست دانکن برای مقایسه چندگانه بین گروه‌های مختلف استفاده شده است. سطح معنادار($P<۰/۰۵$) در نظر گرفته شد. برای آنالیز داده‌ها و انجام تست‌های آماری از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۲ استفاده شد و نمودارها با نرم افزار اکسل ترسیم گردید. در این تحقیق محدودیت ها و مشکلاتی وجود داشت که به برخی از آنها اشاره می شود. باهمه دقتی که روی وزن رت های انتخابی بعمل آمد، باز وزن آنها یک اندازه نبود و در یک رنج ۲۰ گرم متفاوت بودند. در بعضی رت ها در محل تزریق، آبسه ایجاد می شد که این خود می تواند، هرچند جزئی در نتایج اختلال ایجاد کند. در طول دوره آزمایش تعداد محدودی از رت ها تلف شدند که با انتخاب تعداد بیشتر نمونه‌های موجود در هر گروه، این مشکل مرتفع گردید.

یافته‌ها

نتایج حاصل از آزمایش‌ها بصورت جداول و نمودارهایی نشان داده شده است. در این جداول و نمودارها گروه های مختلف از نظر پارامترهای مورد بررسی، مقایسه شده اند. در نمودارها حروفی که بالای ستون ها آورده شده، مقایسه معنادار بودن تغییرات فاکتورهای مورد بررسی در گروه های مختلف است. میانگین های موجود در ستون هایی که حداقل یک حرف مشترک دارند در سطح $P<۰/۰۵$ با یکدیگر اختلاف معنادار ندارند.

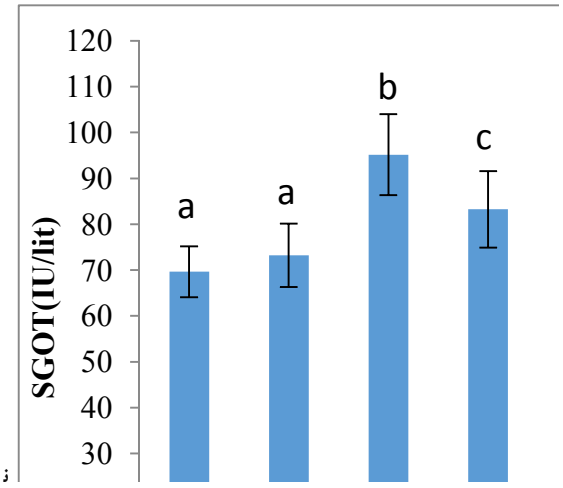
جدول و نمودار ۱ فعالیت آنزیم اگزالواستات ترانس آمیناز را در گروه های مختلف نشان می دهد . فعالیت

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

SGOT در گروه I نسبت به گروه S افزایش معناداری از خود نشان داد. درگروه های IC_{50}، IC_{100} و IC_{200} که به همراه ایبوپروفن، دوزهای مختلف عصاره دارچین دریافت می کردند، میزان فعالیت آنزیم کاهش داشت و این کاهش در گروه های IC_{50}، IC_{100} و IC_{200} نسبت به گروه I و گروه IC_{200} نسبت به IC_{50} معنادار بود (P<۰/۰۵).

جدول ۱. تغییرات فعالیت آنزیم SGOT

SGOT	میانگین(IU/lit)	انحراف معیار
S	۶۹/۶۳	۵/۵۵
C_{200}	۷۳/۲۲	۶/۹۴
I	۹۵/۱۷	۸/۸۴
IC_{50}	۸۳/۲۴	۸/۳۳
IC_{100}	۷۵/۳۲	۶/۸۷
IC_{200}	۷۲/۱۱	۶/۴۲



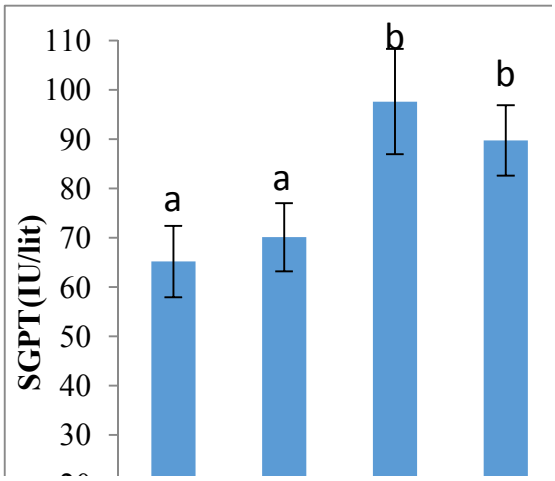
نمودار ۱. تغییرات فعالیت آنزیم SGOT

جدول و نمودار ۲ فعالیت آنزیم پیروات ترانس آمیناز را درگروه های مختلف نشان می دهد. فعالیت SGPT در گروه I نسبت به گروه S افزایش معناداری از خود نشان داد. درگروه های IC_{50}، IC_{100} و IC_{200} که به همراه ایبوپروفن دوزهای مختلف عصاره دارچین دریافت می کردند، میزان فعالیت آنزیم کاهش داشت و این کاهش درگروه های IC_{100} و IC_{200} نسبت به گروه I معنادار بود (P<۰/۰۵).

جدول و نمودار ۳ فعالیت آنزیم آلکالین فسفاتاز را در گروه‌های مختلف نشان می دهد. فعالیت ALP در گروه I نسبت به گروه S افزایش معناداری از خود نشان داد. درگروه‌های IC_{50}، IC_{100} و IC_{200} که به همراه ایبوپروفن دوزهای مختلف عصاره دارچین دریافت می کردند، میزان فعالیت آنزیم کاهش داشت اما میزان کاهش نسبت به گروه I معنادار نبود (P<۰/۰۵).

جدول ۲. تغییرات فعالیت آنزیم SGPT

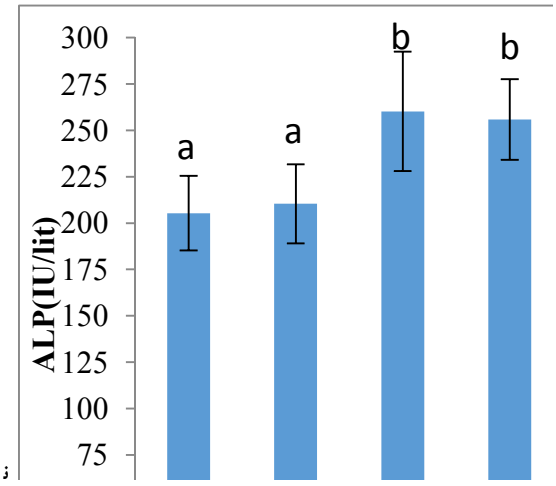
SGOT	میانگین(IU/lit)	انحراف معیار
S	۶۵/۱۹	۷/۲۲
C_{200}	۷۰/۱۲	۶/۹۴
I	۹۷/۶۴	۱۰/۶۹
IC_{50}	۸۹/۷۶	۷/۱۷
IC_{100}	۷۷/۳۳	۷/۲۳
IC_{200}	۶۹/۱۵	۵/۴۳



نمودار ۲. تغییرات فعالیت آنزیم SGPT

جدول ۳. تغییرات فعالیت آنزیم ALP

ALP	میانگین(IU/lit)	انحراف معیار
S	۲۰۵/۳	۲۰/۱۲
C_{200}	۲۱۰/۴	۲۱/۳
I	۲۶۰/۲	۳۲/۲
IC_{50}	۲۵۵/۸	۲۱/۷۳
IC_{100}	۲۴۴/۵	۲۳/۱۷
IC_{200}	۲۳۰/۲	۲۱/۱۱



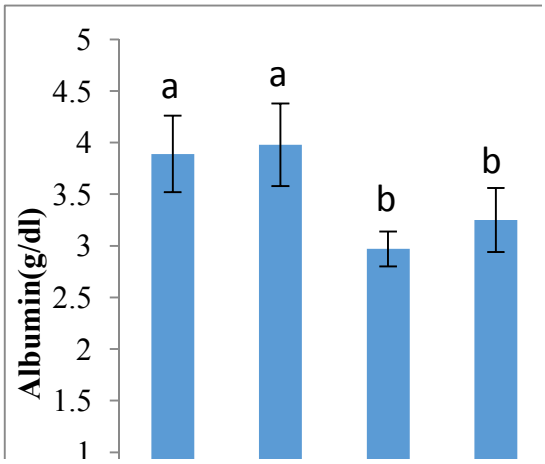
نمودار ۳: تغییرات فعالیت آنزیم ALP

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

جدول و نمودار ۴ میزان آلبومین درگروه‌های مختلف را نشان می دهد. میزان آلبومین در گروه I نسبت به گروه S کاهش معناداری از خود نشان داد. درگروه های IC_{50}، IC_{100} و IC_{200} که به همراه ایبوپروفن دوزهای مختلف عصاره دارچین دریافت می کردند، میزان آلبومین افزایش داشت و این افزایش درگروه های IC_{100} و IC_{200} نسبت به گروه I معنادار بود ($P<۰/۰۵$) .

جدول ۴. تغییرات میزان آلبومین

آلبومین	میانگین(IU/lit)	انحراف معیار
S	۳/۸۹	۰/۳۷
C_{200}	۳/۹۸	۰/۴۰
I	۲/۹۷	۰/۱۷
IC_{50}	۳/۲۵	۰/۳۱
IC_{100}	۳/۶۹	۰/۳۰
IC_{200}	۳/۷۷	۰/۵۰

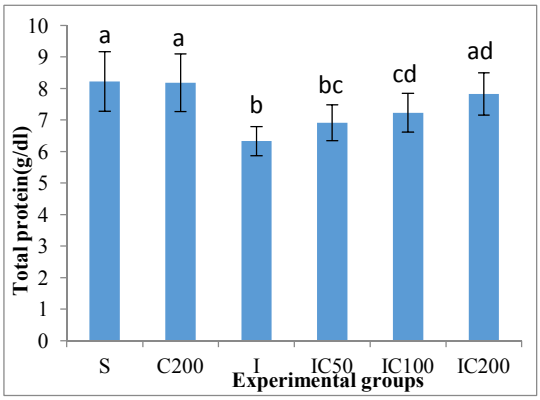


نمودار ۴. تغییرات میزان آلبومین

جدول و نمودار ۵ میزان پروتئین در گروه‌های مختلف را نشان می دهد. میزان پروتئین در گروه I نسبت به گروه S کاهش معناداری از خود نشان داد. درگروه‌های IC_{50}، IC_{100} و IC_{200} که به همراه ایبوپروفن دوزهای مختلف عصاره دارچین دریافت می کردند، میزان پروتئین افزایش داشت و این افزایش درگروه های IC_{100} و IC_{200} نسبت به گروه I معنادار بود ($P<۰/۰۵$).

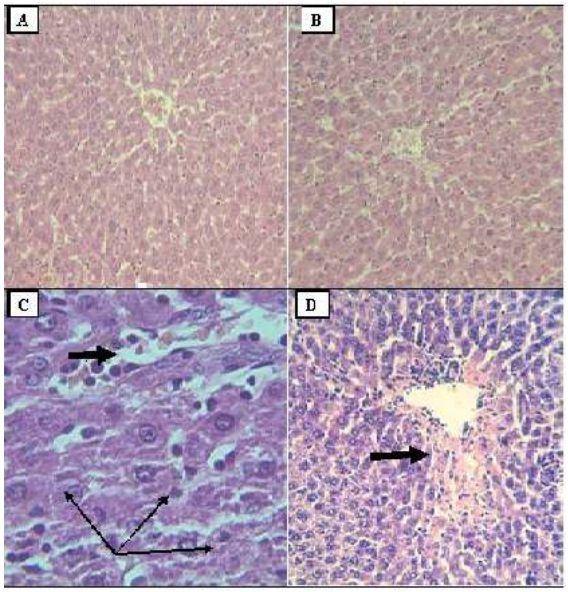
جدول ۵. تغییرات میزان پروتئین

پروتئین	میانگین(IU/lit)	انحراف معیار
S	۸/۲۲	۰/۹۴
C_{200}	۸/۱۸	۰/۹۱
I	۶/۳۳	۰/۴۶
IC_{50}	۶/۹۱	۰/۵۷
IC_{100}	۷/۲۳	۰/۶۱
IC_{200}	۷/۸۲	۰/۶۷



نمودار ۵. تغییرات میزان پروتئین

شکل ۱ ریزنگار برش های بافت کبد در گروه های مختلف را نشان می دهد.



شکل ۱. ریزنگار نوری بافت کبد (رنگ آمیزی H&E بزرگنمایی ۴۰۰×). قسمت A متعلق به گروه S ، قسمت B متعلق به گروه C_{200}، قسمت C متعلق به گروه I، قسمت D متعلق به گروه IC_{200} است.

بحث و نتیجه گیری

در این تحقیق اثر عصاره دارچین بر کاهش عوارض ناشی از ایبوپروفن برکبد رت مورد بررسی قرار گرفت. در گروه دریافت کننده عصاره دارچین (C_{200}) نسبت به گروه (S) که سرم فیزیولوژی دریافت می کردند، در فعالیت آنزیم های کبدی از جمله SGPT، SGOT و ALP و همچنین در میزان آلبومین و پروتئین تغییر معناداری مشاهده نگردید و این نشان می دهد که در وضعیت نرمال، عصاره دارچین تاثیر چندانی بر وضعیت عمومی و در این تحقیق بخصوص روی کبد ندارد. در گروه دریافت

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

کننده ایبوپروفن (I) نسبت به گروه (S) که سرم فیزیولوژی دریافت می‌کردند در فعالیت آنزیم‌های SGOT، SGPT و ALP افزایش معناداری مشاهده گردید و به دنبال آن میزان آلبومین و پروتئین تام کاهش داشت. در تحقیقاتی چند مشخص شده است که داروی ایبوپروفن از جمله داروهای غیر استروئیدی است که از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز و تبدیل اسید آراشیدونیک به اندوپراکسیدهای واسط جلوگیری می‌کنند که به دنبال آن پروستاگلاندین‌ها سنتز نمی شوند (۲۲-۲۰). همچنین بیان شد که داروهای مهار کننده پروستاگلاندین باعث ایجاد اختلالاتی مثل عوارض خونی، کبدی، حساسیتی و زخم معده می‌شوند. پروستاگلاندین‌ها یکی از مهمترین واسطه‌های شیمیایی در داخل بدن هستند که با تاثیر بر روی گیرنده‌های مختلف سلولی در بدن تاثیرات متنوع زیادی دارند (۱۳،۱۴). همچنین در تحقیقی نشان داده شده است که ایبوپروفن قابلیت نفوذ غشاء داخلی میتوکندری را افزایش داده و منافذ غشاء داخلی میتوکندری را باز می کند در نتیجه گرادیان غلظتی یون ها از جمله Ca^{2+}، H^{+} و فسفات را در فضای بین دوغشاء و ماتریکس میتوکندری و همچنین پتانسیل الکتریکی مثبت بین فضای دو غشاء را از بین می برد و اختلالاتی اساسی در سیستم تولید ATP توسط مجموعه ATP سنتتاز ایجاد می نماید (۲۳). با توجه به تحقیقات و گزارش‌ها، آسیب کبدی ناشی از ایبوپروفن باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های کبدی مثل SGPT، SGOT و ALP شده است و از آنجا که پروتئین ها عمدتاً در کبد ساخته می شوند، میزان آلبومین و پروتئین نیز کاهش یافته است. نتایج بدست آمده در این گروه از رت ها با نتایج تحقیقات انجام شده پیشین در یک راستا است و همخوانی دارد (۲۴،۲۵). در گروه‌هایی که به همراه ایبوپروفن دوزهای مختلفی از عصاره دارچین (گروه های IC_{50}، IC_{100} و IC_{200}) دریافت می کردند نسبت به گروهی که آیبوپروفن به تنهایی دریافت می کردند (گروه I)، تقریباً متناسب با دوز عصاره دارچین فعالیت، آنزیم‌های کبدی از جمله SGPT و SGOT کاهش معنادار مشاهده شد و در دوز بالای عصاره دارچین یعنی گروه IC200 میزان فعالیت آنزیم ها تقریباً مشابه گروه (S) و به سطح نرمال نزدیک شده بود. نتایج این قسمت با نتایج تحقیقات انحام شده قبل، در یک راستا است و همخوانی دارد (۲۸-۲۶). در مورد میزان آلبومین و پروتئین نیز به همین ترتیب اتفاق افتاده بود، بدین صورت که متناسب با دوز عصاره دارچین، نسبت به گروه I افزایش معناداری مشاهده گردید بطوری که در دوز بالای عصاره دارچین (گروه‌های IC_{100}و IC_{200}) میزان آلبومین و پروتئین تقریباً مشابه گروه (S) و به سطح نرمال نزدیک شده بود (۲۹). در مورد نتایج برش بافت‌ها نیز وضع به همین صورت است و در گروه دریافت کننده ایبوپروفن (شکل ۱ قسمت C) تخریب بافتی مشاهده می‌شود و در گروه‌هایی که به همراه ایبوپروفن عصاره دارچین دریافت کردند بخصوص گروهی که به همراه ایبوپروفن دوز بالای عصاره دارچین (۲۰۰میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدنشان) دریافت کردند (شکل ۱ قسمت D) ضایعات ناشی از ایبوپروفن کاهش یافته است. در تحقیقاتی بیان شده است که از مهمترین ترکیبات آنتی‌اکسیدانی دارچین می‌توان به اوژنول، کامفئین، کومارین، سینام آلدئید و سینامیک اسید اشاره کرد، این ترکیبات از واکنش‌های اکسیداتیو جلوگیری می‌کنند و توسط اسانس گیری و عصاره گیری از گیاه دارچین استخراج می‌شوند (۳۰،۳۱). در تحقیق دیگری آمده است که ترکیبات فنولی از جمله اوژنول که به میزان زیادی در برگ، پوست و روغن فرار دارچین وجود دارد، فعالیت مهارکنندگی بالایی برای رادیکال های آزاد دارند و از ایجاد رادیکال های آزاد جلوگیری می‌کنند (۳۲). پس عصاره دارچین با ترکیبات

آنتی اکسیدان خود، عوارض کبدی ناشی از ایبوپروفن را کاهش می دهد.

با توجه به نتایج حاصل می توان بیان داشت که ایبوپروفن احتمالاً با مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها و همچنین تغییر در منافذ غشایی میتوکندریایی کبد و از بین رفتن گرادیان غلظتی یون‌ها و اختلال در سیستم ATP سنتتاز، باعث تخریب بافتی و افزایش فعالیت آنزیم‌های کبدی در سرم گردیده است و از آنجا که محل سنتز بیشتر پروتئین ها کبد است، این تخریب بافتی موجب کاهش سطح آلبومین و پروتئین ها گردیده است. از طرفی عصاره دارچین با داشتن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی از جمله اوژنول، کامفئین، کومارین، سینام آلدئید و سینامیک اسید باعث کاهش عوارض ایبوپروفن گردیده است. بنابراین استفاده از این آنتی اکسیدان به منظور کاهش عوارض کبدی ناشی از ایبوپروفن پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

از کلیه کارکنان مرکز سرم‌سازی حصارک کرج، کارکنان مجتمع آزمایشگاهی رازی دانشگاه علوم و تحقیقات تهران، کارکنان مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران و کارکنان بیمارستان شریعتی تهران که در انجام این پروژه تحقیقاتی همکاری نمودند تقدیر و تشکر به عمل می آید.

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

References

1. Rezk RG. Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) attenuates hepatic and cardiac tissues injury induced by gamma radiation in male albino rats. Arab J Nucl Sci Appl. 2013; 46(2): 256-263.
2. Assadollahi V, Parivar K, Roudbari NH, Khalatbary AR, Motamedi M, Ezatpour B. The effect of aqueous cinnamon extract on the apoptotic process in acute myeloid leukemia HL-60 cells. Adv Biomed Res. 2013; 2(25): 1-6.
3. Nicolai Z, Ballin AT. Coumarin content in cinnamon containing food products on the Danish market. Food Control. 2014; 38(1): 198-203.
4. Chun YH, Guang F, Yang L, Qian H, Jian QW. Antimicrobial Effects of Cinnamon and Rhubarb Extracts. Appl Mech Mater. 2013; 469(1): 121-125.
5. Peluso MR. Flavonoids attenuate cardiovascular disease, inhibit phosphodiesterase and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. Exp Biol Med. 2006; 231(8): 1287-1299.
6. Najafian M, Habibi AE, Hezareh N, Yaghmaei P, Parivar K, Larijani B. Trans-chalcone: a novel small molecule inhibitor of mammalian alpha-amylase. Mol Biol Rep. 2011; 38(3): 1617-1620.
7. Najafian M, Habibi AE, Yaghmaei P, Parivar K, LarijaniB. Core structure of flavonoids precursor as an antihyperglycemic and antihyperlipidemic agent: an in vivo study in rats. Acta Biochim Pol. 2010; 57(4): 553-560.
8. Noorolahi Z, Sahari MA, Barzegar M, Doraki N, Naghdi BH. Evaluation Antioxidant and Antimicrobial Effects of Cinnamon Essential Oil and Echinacea Extract in Kolompe. J Med Plant. 2013; 12(4): 14-28.
9. Gholami L, Najafian M, Borjian A. Inhibitory effect of cinnamon extract on gelophen induced nephrotoxicity in adalt rats. Int Biol Pharm Allied Sci. 2013; 2(8): 1658-1664.
10. Galico DA, Holanda BBC, Guerra RB, Legendre AO, Rinaldo D, Treu-Filho O. Thermal and spectroscopic studies on solid ibuprofen complexes of lighter trivalent lanthanides. Thermochim Acta. 2014; 575(1): 226-232.
11. Marcella BB, Marco ADB, Abouch VK, Andrea FJM, Jose NM. A double blind, randomized clinical trial assessing the effects of a single dose of preemptive anti-inflammatory treatment in orthodontic pain. Am J Orthod Dent. 2011; 139(1): 53-58.
12. Altman RD, Marcussen KC. Effects of ginger extract on knee pain in patients with osteoarthiritis. Arthr Rheumat. 2001; 44(11): 2531-2538.
13. Moselhy S, Ali H. Hepatoprotective effect of Cinnamon extracts against carbon tetrachloride induced oxidative stress and liver injury in rats. Biol Res. 2009; 42(1): 93-98.
14. Taher M, Ghannadi A, Karimiyan R. Effect of volatile oil extracts of Anethumgraveolens l and Apiumgraveolens on activity of liver

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

enzymes in rat. J Qazvin Univ Med Sci. 2007; 11(2): 8-12.

15. Ashmawy IM, Nahas AF, Salama OM. Protective Effect of Volatile Oil, Alcoholic and Aqueous Extracts of Origanum majorana on Lead Acetate Toxicity in Mice. Basic Clin Pharm Toxicol. 2005; 97(4): 238-243.
16. Jimenez MD, Martin MJ, Lastra C, Bruseghini L, Esteras A, Herrerías JM. Role of L-arginine in ibuprofen-induced oxidative stress and neutrophil infiltration in gastric mucosa. Free Radic Res. 2004; 38(9): 903-911.
17. Tabatabaei M, Badalzadeh R, Mohammadnezhad R, Balaei R. Effects of Cinnamon extract on biochemical enzymes, TNF-α and NF-κB gene expression levels in liver of broiler chickens inoculated with Escherichia coli. Pesq Vet Bras. 2015; 35(9): 781-787.
18. Husni A, Amad M, Malika K. Impact of Cinnamon Extract on Liver, Kidneys and Spleen of Diabetic Rats. Int J of Chem and Biomolecular Sci. 2015; 4(1): 248-254.
19. Krishnakumar IM, Abin Issac, Johannah NM, Eapen Ninan, Balu Maliakel, Ramadassan Kuttan, et al. Effects of the polyphenol content on the anti-diabetic activity of Cinnamomum zeylanicum extracts. Food Funct. 2014; 5(1): 2208-2220.
20. Nakatsugi S, Sugimoto N, Furukawa M. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandin E2 production by cyclooxygenase-2 from endogenous and exogenous arachidonic acid in rat peritoneal macrophages stimulated with lipopolysaccharide. Prostag Leukotr Ess. 1996; 55(6): 451-457.
21. Asif M. Development of Cyclooxygenases in the Treatment of Pain, Fever and Inflammation. Res Rev J Pharm Nanotech. 2014; 2(1): 17-22.
22. Bruno MB, Bruno MAD, Krymchantowski AV, Motta AFJ, Mucha JN. A double blind, randomized clinical trial assessing the effects of a single dose of preemptive anti-inflammatory treatment in orthodontic pain. Prog Orthod. 2011; 12(1): 2-7.
23. Nasser IA. Ibuprofen-induced liver mitochondrial permeability transition. Toxico Lett. 2000; 111(3): 213-218.
24. William EB, YumirlePT, Ross WS. Ibuprofen-induced liver injury in an adolescent athlete. Clin Pediatr. 2009; 48(1): 84-86.
25. Garba AM, Mohammed B, Garba SH, Numan AI, Dalori BM. The effects of Honey and Aloe Vera extract on Ibuprofen Induced Liver Damage in rats. J Pharm Biol Sci. 2012; 3(2): 6-10.
26. Askari F, Rashidkhani B, Hekmatdoost A. Cinnamon may have therapeutic benefits on lipid profile, liver enzymes, insulin resistance, and high-sensitivity C-reactive protein in nonalcoholic fatty liver disease patients. Nut Res. 2014; 34(2): 143-148.
27. Sheybani Z, Malekirad A, Abdollahi M, Bakhshipour A, Akbari H, Mostafalou S, et al. Effects of the Mixture of Cichorium intybus L. and Cinnamomum zeylanicum on Hepatic Enzymes Activity and Biochemical Parameters in Patients with Nonalcoholic

Fatty Liver Disease. Sci Res. 2014; 6(11): 1212-1217.

28. Torabi S, Asad M, Tabrizi A. The effect of endurance training with cinnamon supplementation on plasma concentrations of liver enzymes (ALT, AST) in women with type II diabetes. Tehran Uni Med J. 2016; 74(6): 433-441. (In Persian)
29. Bruna P, Thaiane G, Luana L, Gabriela S, George E, Georgia C, et al. Cinnamon extract improves the body composition and attenuates lipogenic processes in the liver and adipose tissue of rats. Food Funct. 2015; 6(1): 3257-3265.
30. Perdones A, Vargas M, Atares L, Chiralt A. Physical, antioxidant and antimicrobial properties of chitosan–cinnamon leaf oil films as affected by oleic acid. Food Hydrocolloids. 2014; 36(1): 256-264.
31. Suhaj M. Spice antioxidants isolation and their antiradical activity: a review. J Food Compos Anal. 2006; 19(6): 531-537.
32. Nagendra N, Yang B, Dong X. Flavonoid contents and antioxidant and activities from cinnamomum species. Innovat Food Sci Emerg Tech. 2009; 10(4): 627-632.

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

Downloaded from yafte.lums.ac.ir at 6:58 +0430 on Sunday April 22nd 2018

Protective Effect of Cinnamon Extract on Ibuprofen-Induced Hepatotoxicity in Rats

***Najafian M*[1,2*], *Nowroznejhad MJ*[3], *Arasteh A*[4], *Najafian Z*[5], *Najafian B*[6]**

1. Assistant Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Mn.najafian@yahoo.com
2. Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Microbiology, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Microbiology, Faculty of Science, Islamic Azad University, Rasht, Iran.
5. BSc of Nursing, Faculty of Nursing, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran.
6. BSc of Biology, Department of Biology, Shiraz Education District 4, Shiraz, Iran.

Received: *12 Sep 2017* **Accepted:** *22 Oct 2017*

Abstract

Background: Ibuprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory medication of drugs that is used for relieving pain. However, this drug has proven effects, such as the production of free radicals and interfering with cellular events. Thus, it is necessary to find suitable antioxidants to reduce the side effects of this drug. In this study the antioxidant effects of cinnamon extract on the inhibition induced hepatoxicity of ibuprofen has been investigated.

Materials and Methods: 48 rats in six groups, S group received saline solution, C_{200} group received cinnamon extract 200mg per kg body weight (200mg/kg b.w), I group ibuprofen 400mg/kg b.w, IC_{50} group ibuprofen together with cinnamon extract 50mg/kg b.w, IC_{100} group ibuprofen together with cinnamon extract 100mg/kg b.w, IC_{200} group ibuprofen together with cinnamon extract 200mg/kg b.w intraperitoneally. The activity of liver enzymes were measured in the end of the experimental period. Liver tissue sample was prepared and after staining with hematoxylin-eosin, was studied.

Results: The activity of Pyruvate transaminase, oxaloacetate transaminase and alkaline phosphatase in I group in comparison with S group were significantly increased. The activity of these enzymes in IC_{50}, IC_{100} and IC_{200} groups in comparison with I group were significantly decreased nearly in a dose dependent manner. Examining the liver tissue indicate tissue damage caused by ibuprofen, and cinnamon consumption was reduced tissue destruction.

Conclusion: Cinnamon extract has antioxidant properties and reduces the ibuprofen induced hepatoxicity.

Keywords: Ibuprofen, Cinnamon, Pyruvate transaminase, Oxaloacetate transaminase, Alkaline phosphatase.

Citation: Najafian M, Nowroz nejhad MJ, Arasteh A, Najafian Z, Najafian B. Protective Effect of Cinnamon Extract on Ibuprofen-Induced Hepatotoxicity in Rats.Yafte. 2017; 19(4): 102-112.